Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen.
Direktor: Professor Dr. K. Schübel.

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Purine und ihrer Komplexsalze auf die quergestreifte Muskulatur des Feldfrosches (Rana Temporaria).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

Vorgelegt von

Georg Schramm

Assistenzarzt aus Pommersfelden.

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Oktober 1936.

Erlangen 1936.
Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1936/414

Referent: Prof. Dr. Schübel.

Dekan: Prof. Dr. Jamin.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

Disposition.

I. Einleitung: Frühere Forschungsergebnisse über die Wirkung des Coffeins und verwandter Purine auf den Froschmuskel.

II. 1. Versuchsanordnung.
2. Schilderung der Versuche und der Ergebnisse.
3. „Zwei-Phasen-Wirkung".

III. Zusammenfassung.

Die Purinwirkung auf den Kaltblütermuskel wurde zum ersten Mal von Cogswell (The Lancet 1852) beschrieben. Er beobachtete bei subkutaner Injektion von Coffein eine bald eintretende Steifigkeit der Muskulatur der Froschextremität. Die gleiche Wirkung konnte Filehne (Archiv für Anatomie und Physiologie 1886. S. 72) (1) mit anderen, dem Coffein nahestehenden Stoffen (Purinen) erzielen. Er stellte entsprechend der Wirkungsabnahme folgende Reihe auf: Xanthin, Theobromin, Coffein. Secher (1) erhielt dementsprechend bei seinen Untersuchungen mit der Perfusionsmethode folgende Reihe: Theobromin, Xanthin, Coffein, Theophyllin. Nun machte Schüller (2) die Beobachtung, daß die Coffeinstarre am Muskel durch Vorbehandlung mit Novokain und einigen anderen Stoffen, wie Natrium salicylicum und Natrium benzoicum, verhindert wird. Er führte die entgiftende Wirkung auf eine Komplexbildung zwischen Coffein und dem betreffenden hemmenden Stoff zurück und begründete diese Ansicht.

1. mit der Löslichkeitsbegünstigung von Coffein durch Novocain,

2. mit Gefrierpunktsveränderungen der Coffeinlösungen durch Zusatz von Novocain etc.

3. durch Ausschüttelungsversuche, bei denen es bei Zusatz steigender Mengen von Novocain-HCl zu einer Abnahme der Ausschüttelbarkeit des Coffeins kam.

Diese Auffassung erfuhr heftigen Widerspruch von Zipf (3). Dieser nahm eine extracelluläre, chemische Entgiftung des Coffeins durch Natriumsalicyl, Novocain usw. an.

1. durch Abnahme des Teilungskoeffizienten Muskel/Wasser,

2. durch Förderung der Bildung polymerer Coffein-Molekühle,

3. durch Entstehung von schlecht disoziiertem Coffein-Salicylat und Coffein-Benzoat

und lehnte die Annahme einer Komplexbildung zwischen Coffein und Natrium benzoicum oder Natrium salicylicum ab. Im Gegensatz dazu nahm er beim Novocain-Coffein-Antagonismus an (4), daß es sich dabei um einen „echten Antagonismus" handle, daß er am Zellsubstrat, nicht extracellulär vor sich ginge und auf Basenaus-

tausch beruhe, wobei das Coffein unter gleichzeitiger Verankerung des Gegengiftes am Wirkungsort verdrängt werde. („Austauschbindung"!). Schließlich befaßte sich noch Labes (5) mit der Untersuchung der Frage. Er wieß nach, daß die Argumente Schüllers für die Komplexbildung nicht schlagend sind, kam aber trotzdem zu dem Schluß, daß es bei der Verhinderung der Coffeinwirkung durch Natrium salicylicum am Muskel

1. zu extracellulärer Komplexbildung komme und daß
2. bei stärker verdünnten Lösungen auch andere Vorgänge beteiligt sind, seien es „kolloidal-chemische im Sinne Schüllers, sei es die „Austauschbindung" nach Zipf.

Auf diesen Grundlagen aufbauend stellte ich vergleichende Untersuchungen mit verschiedenen Substanzen der Purin-Gruppe und deren Komplexsalze an.

Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden am überlebenden quergestreiften Muskel des Landfrosches angestellt. Die beiden isolierten Gastrocnemii einer Rana temporaria wurden jeweils gleichzeitig in zwei gleichgroße Bechergläser mit Luft durchströmter „Frosch-Ringer"-Lösung eingehängt. Die Bewegungen der Muskeln wurden gleichzeitig mittels zweier gleichlanger und gleichmäßig belasteter Schreibhebel auf die berußte Trommel des Kymographions registriert. Beide Muskeln wurden dabei mit je 3,5 gr belastet. Die Ausgangspunkte der Spitzen beider Hebel wurden immer nahe zusammen gelegt, sodaß man die beiden entstehenden Kurven gut vergleichen konnte. War das Kymographion bei langsamem Gang einige Minuten gelaufen und hatten die beiden Muskelkurven parallelen Verlauf, so wurden im gleichen Zeitmoment die Versuchslösungen zugesetzt. Es wurden stets äquimolare Mengen der zu prüfenden Purine, in der gleichen Flüssigkeitsmenge „Frosch-Ringer" gelöst, inbezug auf den Effekt am Muskel miteinander verglichen.

1. Versuchsreihe.

Vergleich von Coffeinum purum mit Theobrominum purum.

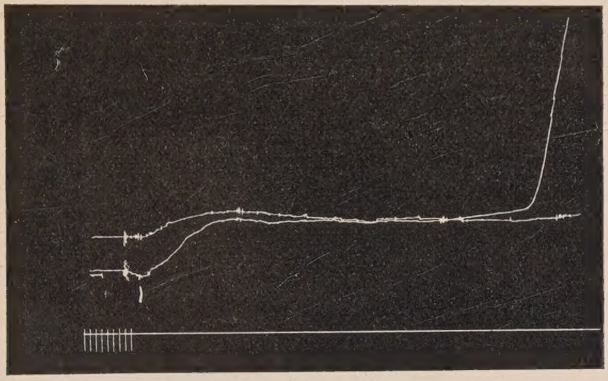
(Versuche 1—6).

In der ersten Versuchsreihe wurden 6 vergleichende Versuche mit den reinen Stoffen Theobromin und Coffein angestellt.

Theobrominum purum: $C_7H_8N_4O_2$, wasserfrei, Molekulargewicht 180, ist sehr schwer in Wasser löslich, nur etwas mehr in kochendem Wasser.

Coffeinum purum: $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$, Molekulargewicht 194, ist in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich.

Bei den Versuchen zeigte sich, daß Theobromin stärker auf den Froschmuskel einwirkt als Coffein. Die erste Wirkung wurde bei beiden Stoffen mit einer Menge von $^1/_{10}$ mmol in 55 ccm Ringer gelöst erzielt, was bei der Theobromin-Lösung einer Concentration von **1 : 3050,** bei der Coffein-Lösung einer Concentration von **1 : 2840** entspricht. Zur Erläuterung sei ein Versuch näher beschrieben.



Versuch 4. 14. 7. 34. Versuchslösungen: obere Kurve durch $^3/_{20}$ mmol Coffeinum purum auf 55 ccm (= Concentration 1 : 1890), untere Kurve durch $^3/_{20}$ mmol Theobrominum purum auf 55 ccm (= Concentration 1 : 2040). Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana Temp. mit einem Gewicht von 30 gr wurden in Ringer-Lösung eingehängt und um 10^{15} die Registrierung angestellt. Obige Versuchslösungen wurden um 10^{17} zugesetzt. Es erfolgte sofortiges Ansteigen beider Kurven, jedoch steilerer Anstieg bei der Theobromin-Kurve. Ab 10^{30} ist annähernd horizontaler Verlauf beider Kurven sichtbar. Ab 11^{20} erfolgte steiler, fast senkrechter Anstieg der Theobromin-Kurve und leichter Anstieg der Coffein-Kurve. Registrierung wurde 11^{52} abgestellt.

Der Versuch zeigt also eindeutig eine bedeutend stärkere Wirksamkeit des Theobromins auf den überlebenden Temporariermuskel.

Maximale Wirkung wurde bei beiden Purinen bei einer Concentration von $^1/_{20}$ mmol auf 55 ccm erzielt, was bei Theobromin einer Concentration von **1 : 1525,** bei Coffein einer Concentration von

1 : 1414 entspricht. Dabei steigen beide Kurven sofort steil, fast senkrecht an, doch zeigt die Theobromin-Kurve einen deutlichen Vorsprung.

2. Versuchsreihe.

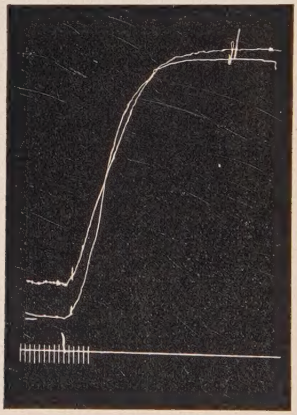
Vergleich von Coffeinum purum mit Theophyllinum purum (Versuche 6—13).

In der zweiten Versuchsreihe wurden 7 vergleichende Versuche zwischen den reinen Purinen Coffein und Theophyllin angestellt.

Chemische und physikalische Eigenschaften von Coffeinum purum siehe oben.

Theophyllinum purum: $C_7N_8H_4O_2 + H_2O$, Molekulargewicht 198 (isomer mit Theobromin, doch hat letzteres kein H_2O), leicht in Wasser löslich.

Bei allen Versuchen zeigte Coffein in aequimolekularen Mengen eine bedeutend stärkere Wirkung als Theophyllin. Die erste Wirkung des Theophyllins zeigte sich bei einer Menge von $^4/_{20}$ mmol gelöst in 55 ccm, was einer Concentration **1 : 1414** entspricht. Zur Erläuterung möge folgender Versuch dienen:



Versuch 13. 23. 7. 34. Versuchslösungen: obere Kurve durch $^8/_{20}$ mmol Theophyllin auf 55 ccm (1 : 707), untere Kurve bei $^6/_{20}$ mmol Coffein auf 55 ccm (1 : 945).

Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana temp. von 23 gr Gewicht wurden um 11^{28} eingehängt in Ringer-Lösung und

die Registrierung gleichzeitig angestellt. Um 11^{37} wurden die obigen Versuchslösungen zugesetzt. Sofort erfolgte steiler Anstieg beider Kurven, doch steilerer Verlauf der unteren Coffein-Kurve, sodaß diese die obere schneidet und überholt. Ab 12^{00} verlaufen beide Kurven annähernd horizontal. Um 12^{18} wurde die Registrierung abgestellt.

Der Versuch zeigt also eine deutliche Ueberlegenheit des Coffeins über Theophyllin, zumal in diesem Versuch nicht gleiche molare Mengen verglichen wurden. Mit Coffein wird schon bei weit geringerer Concentration ($^4/_{20}$ mmol/55 ccm = **1 : 1414**) Höchstwirkung erzielt. Letztere wurde in diesem Versuch für Theophyllin erst bei einer Concentration von $^8/_{20}$ mmol/55 ccm = **1 : 707** erzielt.

3. Versuchsreihe.

Vergleich von Coffeinum purum mit Coffeinum natrium-salicylicum.

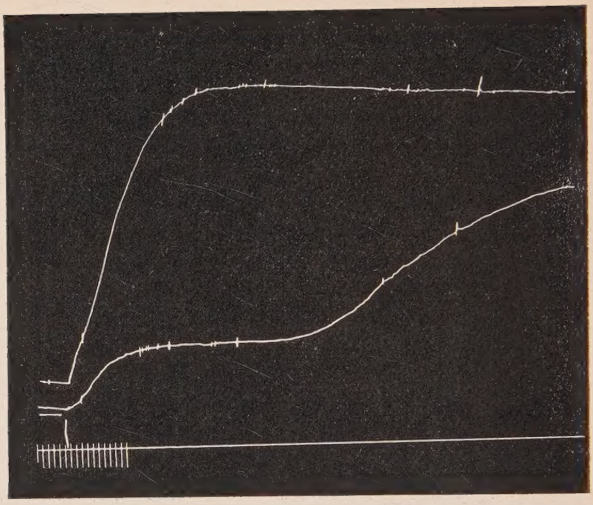
(Versuche 14—22).

In der dritten Versuchsreihe wurden 9 vergleichende Untersuchungen zwischen Coffein und seinem Komplexsalz Coffeinum natrium-salicylicum angestellt.

Coffeinum natrium-salicylicum enthält 40% Coffein. Es ist sehr leicht in Wasser löslich.

Bei allen Versuchen konnte deutlich die Hemmung der Coffein-Kontraktur durch Natrium salicylicum nachgewiesen werden. Die erste, wenn auch geringe Wirkung des Coffeins konnte übereinstimmend mit dem Ergebnis der ersten Versuchsreihe für Coffeinum purum bei einer Concentration von $^2/_{20}$ mmol/55 ccm = **1 : 2840** erzielt werden. Coffeinum natrium-salicylicum zeigte in dieser Concentration ($^2/_{20}$ mmol/55 ccm = **1 : 1140**) eine viel stärkere Wirkung als reines Coffein, doch nahm in den weiteren Versuchen trotz steigender Concentration die Wirksamkeit des Coffeinum natrium-salicylicum im Gegensatz zum Coffeinum purum nur unwesentlich zu. Diese stärkere Wirksamkeit bei niedrigerer Concentration hängt wohl mit der Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins durch Natrium salicylicum, vielleicht aber auch mit Hydrolyse zusammen.

Zur Erläuterung möge folgender näher ausgearbeiteter Versuch dienen.



Versuch 21. 28. 7. 34. Versuchslösungen: oben mit $^{5}/_{20}$ mmol Coffeinum purum/55 ccm (1 : 1135), unten mit $^{5}/_{20}$ mmol natrium-salicylicum/55 ccm (1 : 450) in Ringerlösung.

Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana temp. von 36 gr Gewicht wurden in Ringerlösung eingehängt und die Registrierung um 10^{50} angestellt. Obige Versuchslösungen wurden um 10^{56} zugesetzt. Die vermittelst Coffeinum purum erzeugte Kurve steigt sofort steil empor, die mit Coffeinum natrium-salicylicum steigt langsamer und auch weniger steil an. Ab 11^{07} verläuft die „Coffeinum-natrium-salicylicum-Kurve" in geringer Höhe horizontal. Ab 11^{16} verläuft auch die Coffeinum-purum-Kurve nach Erreichung des Gipfelpunktes horizontal. Ab 11^{45} erfolgt langsamer, schräger Anstieg der durch Coffeinum natrium-salicylicum erzeugten Kurve. Um 12^{23} wurde die Registrierung abgestellt.

Der beschriebene Versuch zeigt also deutlich eine starke Hemmung der Coffein-Muskelkontraktion durch Natrium salicylicum.

Maximale Wirkung konnte mit Coffeinum natrium-salicylicum bei einer Concentration von $^{6}/_{20}$ mmol/55 ccm = **1 : 380** erzielt werden. Es wurde hier schließlich der gleiche Endeffekt, aber erst nach längerer Zeit wie durch Coffein allein erzielt.

4. Versuchsreihe.

Vergleich von Theophyllinum purum mit Theophyllinum natrium-aceticum (Versuche 23—30).

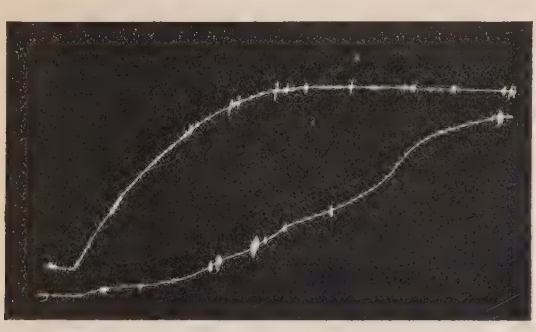
In der vierten Versuchsreihe wurden vergleichende Unter-

suchungen zwischen Theophyllinum purum und seinem Komplexsalz Theophyllinum natrium-aceticum angestellt.

Theophyllinum natrium-aceticum: $C_7H_7NaN_4O_2 + NaC_2H_3O_2$, hat ein Molekulargewicht von 284, ist leicht in Wasser löslich.

Bei allen Versuchen war eine starke Hemmung der Theophyllin-Kontraktion durch die Komplexbildung nachzuweisen. Eine schwache Wirkung konnte mit Theophyllin bei einer Concentration von $^{8}/_{20}$ mmol/110 ccm = **1 : 1390**, mit Theophyllinum natrium-aceticum bei einer Concentration von $^{10}/_{20}$ mmol/110 ccm = **1 : 775** erzielt werden. Trotz stark steigender Concentration in den folgenden Versuchen konnte keine wesentlich größere Wirkung durch Theophyllinum natrium-aceticum erzielt werden als in den ersten Versuchen.

Zur Erläuterung möge auch hier wieder ein Versuch beschrieben werden.



Versuch 30. 17. 12. 34. Versuchslösungen: Obere Kurve durch $^{20}/_{20}$ mmol Theophyllinum purum in 110 ccm Ringer = 1 : 555, untere Kurve durch $^{20}/_{20}$ mmol Theophyllinum natrium-aceticum in 110 ccm Ringer = 1 : 388. Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana temp. von 23 gr Gewicht wurden in Ringerlösung eingehängt und Registrierung um 16^{45} angestellt. Obige Versuchslösungen wurden um 16^{50} zugesetzt. Sofort erfolgte steiler Anstieg der „Theophyllin-purum-Kurve". Die „Theophyllin-natrium-aceticum-Kurve" steigt ganz langsam und schräg an, um allmählich etwas steiler anzusteigen. Ab 17^{35} verläuft die „Theophyllin-purum-Kurve nach Erreichung des Höhepunktes horizontal. Um 18^{20} wird die Registrierung abgestellt.

Man sieht an Hand des Versuches deutlich die Hemmung der Kontraktion bei Verwendung des Komplexsalzes, wenn auch schließlich der gleiche Endeffekt erreicht wird, aber in einer Zeitdifferenz von 45 Minuten. Dieser Versuch zeigt auch zugleich die Maximalwirkung.

5. Versuchsreihe.

Vergleich von Coffein purum mit Coffein natrium-benzoicum.

(Versuche 31—37).

In der folgenden Versuchsreihe wurden 7 vergleichende Untersuchungen zwischen Coffeinum purum und seinem Komplexsalz Coffeinum natrium-benzoicum angestellt.

Coffeinum natrium-benzoicum enthält 40% Coffein; das Molekulargewicht beträgt 485; es ist leicht in Wasser löslich.

Alle Versuche dieser Reihe zeigten im Wesentlichen die gleichen Ergebnisse wie die Versuche der dritten Reihe, was bei der chemischen Verwandtschaft von Coffeinum natrium-salicylicum und Coffeinum natrium-benzoicum leicht verständlich ist.

Wie dort, so war es auch hier. Das Komplexsalz war schon in geringerer Concentration wirksam als das reine Coffein. Die erste geringe Wirkung wurde mit Coffeinum natrium-benzoicum bei einer Concentration von $^4/_{20}$ mmol/110 = **1 : 1140** erzielt, was auch bei Coffeinum natrium-salicylicum der Fall war. Durch Steigerung der Concentration konnte jedoch diese Wirkung auch hier nicht wesentlich gesteigert werden.

Zur Erläuterung sei wieder ein Beispiel gegeben.

Versuch 36. 19. 12. 34. Versuchslösungen: obere Kurve durch $^{10}/_{20}$ mmol Coffeinum purum/110 ccm = 1 : 1135, untere Kurve durch $^{10}/_{20}$ mmol Coffeinum natrium-benzoicum/110 ccm = 1 : 450.

Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana temp. von 24 gr Gewicht wurde in Froschringer eingehängt und die Registrierung um 10^{52} angestellt. Obige Versuchslösungen wurden um 11^{08} zugesetzt. Es erfolgte sofortiger, ungefähr paralleler, schräger Anstieg beider Kurven. Ab 11^{25} verläuft die „Coffeinum-natrium-benzoicum-Kurve" horizontal ohne weiteren Anstieg. Um die gleiche Zeit nimmt die „Coffeinum purum-Kurve" einen mehr horizontalen Verlauf. Ab 11^{50} erfolgt ein steilerer Anstieg bis zum Höhepunkt, der um 12^{10} erreicht pird, von wo die Kurve dann horizontal weiter verläuft. Um 12^{15} wurde die Registrierung abgestellt.

Der Versuch zeigt also eine sehr starke Hemmung der Coffein-Wirkung durch Natrium benzoicum. Auch durch höhere Concentrationen ließ sich mit Coffeinum natrium-benzoicum keine stärkere Wirkung als in diesem Versuch erzielen.

6. Versuchsreihe.

Vergleich von Theobrominum purum mit „Diuretin" (Theobrominum natrium-salicylicum)

(Versuche 38—41).

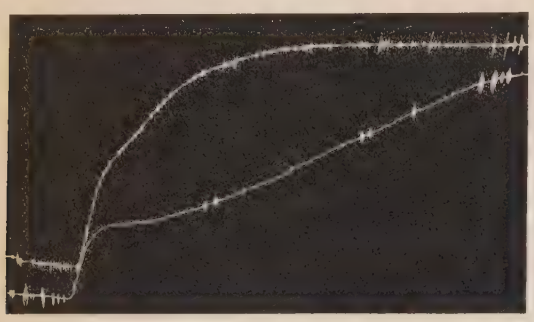
In der folgenden Versuchsreihe wurden vergleichende Unter-

suchungen über Theobromin und seinem Komplexsalz „Diuretin" (Theobrominum natrium-salicylicum) angestellt.

Theobrominum natrium-salicylicum:
$C_7H_7NaN_4O_2 + C_6H_4OHCOONa$ vom Molekulargewicht 362 ist leicht in Wasser löslich.

Wie in den vorigen Versuchen zeigte sich auch in dieser Reihe eine starke Hemmung der Muskelkontraktion beim Komplexsalz. Ferner zeigte sich auch hier wieder, daß das Komplexsalz bereits in geringerer Concentration wirksam ist als das reine Salz. So war Diuretin bereits bei einer Concentration von $^2/_{20}$ mmol/110 ccm = **1 : 3040** wirksam, während Theobrominum purum erst bei einer Concentration von $^4/_{20}$ mmol/110 ccm = **1 : 3050** wirksam war.

Ein näher ausgeführter Versuch möge wieder als Beleg dienen.



Versuch 41. 20. 12. 34. Versuchslösungen: obere Kurve durch $^8/_{20}$ mmol Theobrominum purum/110 ccm = 1 : 1525, untere Kurve durch $^8/_{20}$ mmol Diuretin/110 = 1 : 760.

Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana temp. von 30 gr Gewicht wurden um 9^{16} in Ringerlösung eingehängt und die Registrierung angestellt. Sofort erfolgte steiler, fast senkrechter Anstieg der beiden Kurven. Ab 9^{50} zeigt sich horizontaler Verlauf der „Diuretin-Kurve" und schräger Verlauf der „Theobrominum purum-Kurve". Ab 10^{00} erfolgte leichtes Ansteigen der „Diuretin-Kurve", ab 10^{30} horizontaler Verlauf der „Theobromin-Kurve", erst ab 11^{10} horizontaler Verlauf der „Diuretin-Kurve". Um 11^{14} wurde die Registrierung abgestellt.

Der Versuch, der zugleich die Maximalwirkung zur Darstellung bringt, zeigt also eine deutliche Hemmung der Kontraktur bei Theobrominum natrium-salicylium. Es wird zwar derselbe Endeffekt erzielt, aber erst nach viel längerer Zeit (40 Minuten).

7. Versuchsreihe.

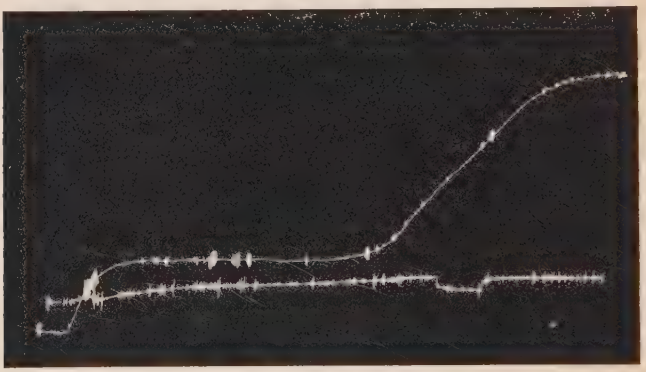
Vergleich von Coffeinum natrium-salicylicum mit Natrium salicylicum (Versuche 42—46).

Der Zweck der folgenden Versuchsreihe war hauptsächlich zu untersuchen, welche Wirkung Natrium salicylicum auf den Froschmuskel ausübt.

Natrium salicylicum: $C_6H_1OHCOONa$ vom Molekulargewicht 291 ist leicht in Wasser löslich.

Bei den Versuchen zeigte sich, daß Natrium salicylicum allein auf den Froschmuskel eine nur ganz unbedeutende Wirkung ausübt.

Zur Erläuterung sei wieder ein Versuch angegeben.



Versuch 46. 21. 12. 34. Versuchslösungen: obere Kurve mit $^{12}/_{20}$ mmol Natrium salicylicum/110 ccm = **1 : 630,** untere Kurve durch $^{12}/_{20}$ mmol Coffeinum natrium-salicylicum/110 ccm = **1 : 380.**

Die isolierten Gastrocnemii einer männlichen Rana temp. von 25 gr Gewicht wurden in Ringer eingehängt und die Registrierung um 9^{10} angestellt. Obige Versuchslösungen wurden um 9^{15} zugesetzt. Sofort erfolgte steiler Anstieg der „Coffein natrium-salicylicum-Kurve". Die „Natrium salicylicum-Kurve" bildet im ganzen Verlauf eine ganz leicht ansteigende Gerade. Ab 9^{25} verläuft die „Coffein natrium-salicylicum-Kurve" fast horizontal. Ab 10^{20} erfolgt ein zweiter steilerer Anstieg bis 11^{00}, von wann ab die Kurve wieder horizontal verläuft. Um 11^{07} wird die Registrierung abgestellt.

Der Versuch beweist uns, daß Natrium salicylicum auch in hoher Concentration (1 : 630) fast keine Wirkung auf den Muskel

ausübt. Eine Erklärung der Kontraktionshemmung des Coffeins durch Natrium salicylicum kann man jedenfalls aus diesen Versuchen nicht geben, denn Natrium salicylicum ist allein so gut wie ohne Wirkung auf den Muskel.

8. Versuchsreihe.

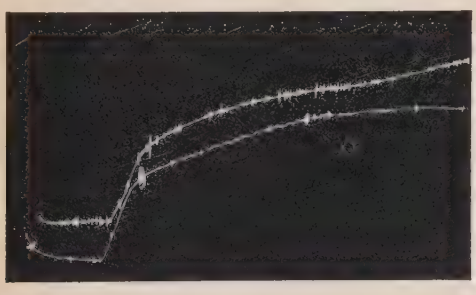
Vergleich zwischen Theobrominum purum und „Thephorin" (= Theobrominum Natrium-Natrium formicicum).

(Versuche 47—50).

In der letzten Versuchsreihe wurden vergleichende Untersuchungen von Theobrominum purum mit seinem Komplexsalz „Thephorin" angestellt.

Thephorin: (Theobrominum Natrium — Natrium formicicum) enthält 62,5% Theobromin, ist in kaltem Wasser schwer, in warmem leicht löslich. Das Molekulargewicht ist 288.

Die Versuche zeitigten merkwürdigerweise alle für beide Stoffe die gleichen Ergebnisse. Ein Versuch möge dies dartun.



Versuch 50. 21. 12. 34. Versuchslösungen: obere Kurve mit $^{8}/_{20}$ mmol Theobrominum purum/110 ccm = 1 : 1525, untere Kurve mit $^{8}/_{20}$ Thephorin/110 ccm = 1 : 955.

Die isolierten Gastrocnemii einer weiblichen Rana temp. von 26 gr Gewicht wurden in Ringer eingehängt und die Registrierung um 17^{50} angestellt. Obige Versuchslösungen wurden um 18^{06} zugesetzt. Sofort erfolgte steiler Anstieg beider Kurven. Ab 18^{15} verlaufen beide etwas schräger, bleiben dabei aber immer parallel. Um 19^{22} wird die Registrierung abgestellt.

Der Versuch zeigt also, daß beide Stoffe die gleiche Wirkung entfalten.

Der Grund dafür, daß dieses Komplexsalz des Theobromins im Gegensatz zu den anderen untersuchten zu keiner Hemmung der

Kontraktion des Muskels führt, dürfte wohl der sein, daß beim Thephorin nicht wie bei den anderen ein aromatischer sondern ein aliphatischer „Komplexbildner", nämlich ameisensaures Natrium, vorliegt.

„Zwei-Phasen"-Wirkung.

Zum Schluß sei noch auf eine Erscheinung hingewiesen, die Schübel schon an früheren Versuchen beobachten konnte und die auch in den geschilderten Versuchen wiederholt auftrat. Es zeigte sich nämlich bei mehreren Versuchen, daß die Kontraktion der Muskeln nicht gleichmäßig vor sich ging, sondern häufiger in zwei Phasen. Der Muskel kontrahierte sich auf Zusatz der Versuchslösungen eine Zeit lang. Dann erfolgte eine Pause, oder er kontrahierte sich wenigstens nicht mehr in dem bisherigen Maße weiter, um sich dann schließlich in der anfänglichen Intensität erneut weiter bis zum Gipfelpunkt zu kontrahieren. Bei den Komplexsalzen könnte man sich diesen Effekt durch die Hemmung erklären. Doch er trat auch bei den reinen Purinen auf, wenn auch nicht so häufig.

Der bereits oben geschilderte Versuch 4 zeigte die „Zwei-Phasen-Wirkung" in hervorragender Weise. Außerdem war die Wirkung gut sichtbar bei den Versuchen 21, 36, 41, 46. Nachdem die äußeren Bedingungen immer die gleichen waren, dürfte sie wohl vom Muskel abhängig sein. Der biologische Versuch verläuft eben nicht wie der chemische unter gleichen Bedingungen gleichmäßig. Daß die Wirkung „individuell" abhängig ist, möge ein Vergleich zwischen dem oben beschriebenen Versuch 50 und Versuch 6 zeigen. Bei beiden Versuchen wurde mit Theobrominum purum in der gleichen Concentration gearbeitet. Während Theobromin in einer Concentration von $^{8}/_{20}$ mmol/110 ccm = 1 : 1525 bei Versuch 6 ein sofortiges, fast senkrechtes Ansteigen zum Höhepunkt hervorruft, zeigt es ebenso wie das gleich wirkende Thephorin der letzten Versuchsreihe eine deutliche „Zwei-Phasen-Wirkung". Eine nähere Erklärung über das Zustandekommen der Wirkung vermag ich nicht zu geben.

Zusammenfassung.

1. Uebereinstimmend mit Filehne und Secher konnte durch Vergleich der kontrahierenden Wirkung am Froschmuskel folgende absteigende Reihe aufgestellt werden: Theobromin, Coffein, Theophyllin.

2. Bei verschiedenen Komplexsalzen (Coffeinum natrium-salicylicum, Coffeinum natrium-benzoicum, Theophyllinum natrium-aceticum, Theobrominum natrium-salicylicum) konnte eine starke Hemmung der Muskelwirkung nachgewiesen werden. Das Komplexsalz „Thephorin" (Theobrominum Natrium- Natrium formicicum) zeigte jedoch keine Abschwächung im Bezug auf Muskelwirkung. Es zeigte in aequivalenten Mengen angewendet die gleiche Wirkung wie seine Muttersubstanz, das reine Theobromin. Dies ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß der enthaltene Komplexbildner Natrium formicicum der aliphatischen und nicht wie die anderen der aromatischen Reihe angehört.

3. Die niedrigste, eben noch wirksame Concentration betrug für Theobromin $^1/_{10}$ mmol : 55 ccm = **1 : 3050** für Coffein $^1/_{10}$ mmol : 55 ccm = **1 : 2840,** für Theophyllin $^4/_{20}$ mmol : 55 ccm = **1 : 1414,** für Theobrominum natrium-salicylium $^2/_{20}$ mmol : 110 ccm = **1 : 3040,** für Coffeinum natrium-salicylicum $^1/_{20}$ mmol : 55 ccm = **1 : 2270,** für Coffeinum natrium-benzoicum $^4/_{20}$ mmol : 110 ccm = **1 : 1140** für Theophyllinum natrium-aceticum $^{10}/_{20}$ mmol : 110 ccm = **1 : 775.**

Einige Komplexsalze waren allerdings bereits in niedrigerer Concentration wirksam als die entsprechenden reinen Purine, so Coffeinum natrium-salicylicum, Coffeinum natrium-benzoicum und Theobrominum natrium-salicylicum. Dies ist vielleicht auf leichtere Löslichkeit oder auf hydrolytische Spaltung zurückzuführen.

4. Bei einer größeren Anzahl von Versuchen verlief die Muskelkontraktion in zwei Phasen („Zwei-Phasen-Wirkung"). Diese Tatsache ist wohl vom Muskel abhängig, vermutlich individuell bedingt.

Literatur-Verzeichnis.

1. Secher Knud: Untersuchungen über die Einwirkung des Coffeins auf die quergestreifte Muskulatur. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1914. Bd. 77, S. 83.

2. Schüller J.: Warum verhindern die Lokalanästhetica die Coffeinstarre des Muskels? ebenda. 1925. Bd. 105, S. 224.

3. Zipf Karl: Ueber kontrakturerregende Muskelgifte. IV. Mitteilung. Die Aufhebung der Coffeinwirkung durch Natriumsalicyat und Natriumbenzoat. ebenda. 1930. Bd. 140. S. 56.

4. — —: Ueber kontrakturerregende Muskelgifte. I. Mitteilung. Beitrag zur Kenntnis des Novocainantagonismus. ebenda. 1929. Bd. 140, S. 55.

5. Labes Richard: Ueber die Komplexbildung zwischen Coffein und Salicylsäure. ebenda. 1930. Bd. 158. S. 42.

Lebenslauf.

Am 28. 4. 1910 wurde ich als Sohn des Domänenamtmanns Anton Schramm zu Pommersfelden geboren. Nach dem Besuch der dortigen Volksschule kam ich 1920 auf das Humanistische Alte Gymnasium zu Bamberg, wo ich 1929 absolvierte. Ich widmete mich dann dem Studium der Medizin. Die fünf vorklinischen Semester verbrachte ich in Erlangen, wo ich am Ende des fünften Semesters die ärztliche Vorprüfung ablegte. Dann besuchte ich die Universität München auf ein Semester, die Universität Wien auf zwei Semester, um dann wieder nach Erlangen zurückzukehren, wo ich im Herbst 1934 die ärztliche Prüfung bestand. Von meinem Praktischen Jahr verweilte ich 5 Monate an der Inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Bamberg, 7 Monate an der Kinderheilanstalt Braunschweig. Im Dezember 1935 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Seit 15. 2. 36 bin ich Assistent an der Chirurgischen Abteilung des St. Anna Krankenhauses Duisburg-Huckingen.